

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1970

---

No

158

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

**Fulgence NANOU**

Né le 19 Mai 1941 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HEREDOATAXIE POLYNEVRITIQUE (SYNDROME DE REFSUM)

---

Président de Thèse : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

---

DACTYLO - SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6°

1970





FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Fulgence NANOU

Né le 19 mai 1941 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

--:-

Présentée et soutenue publiquement le

--:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEREDOATAXIE POLYNEVRITIQUE

(Syndrome de R E F S U M)

--:-

Président de Thèse : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970



A mes PARENTS

A qui je dois tant

A ma chère FEMME

A mes BEAUX-PARENTS

A tous les MIENS

A tous mes AMIS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551512\\_0032](https://archive.org/details/IA41551512_0032)

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur  
d'accepter la présidence de notre  
thèse

Avec nos sentiments de respectueuse  
gratitude





A Monsieur le Professeur G. BROUET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

A qui nous devons un accueil amical et  
de précieux encouragements

A Monsieur le Professeur PENE

Doyen de la Faculté de Médecine d'Abidjan

Grâce à qui nous avons pu poursuivre nos  
études médicales en France et bénéficier  
d'un enseignement à la fois scientifique  
et humain dont nous tenterons de nous  
montrer digne



CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HETEROATAxie  
POLYNEVRITIQUE  
(Syndrome de REFSUM)

-:-





## I - INTRODUCTION

L'hérédo-ataxie polynévritique dite maladie ou syndrome de REFSUM est une affection rare, connue depuis une trentaine d'années mais qui n'a pris toute sa signification que dans ces dernières décennies. Il s'agit, selon les descriptions princeps de REFSUM en 1939, puis en 1943, d'un syndrome familial caractérisé par une rétinite pigmentaire banale, des manifestations chroniques de type polynévritique, des perturbations cérébelleuses et autres anomalies neurologiques : les phénomènes d'allure polynévritique progressent pour atteindre un état de parésie distale des membres, tandis que le syndrome cérébelleux comporte une ataxie et un nystagmus. D'autres éléments anatomocliniques, moins constants, peuvent être observés, au niveau des téguments, de l'appareil cardio-vasculaire avec perturbations des tracés électrocardiographiques. La notion de consanguinité est très fréquente, sinon constante dans tous les cas signalés.

Comme c'est souvent le cas en neurologie, on se trouve donc devant l'association de manifestations et d'altérations diverses, dont la réunion donne au syndrome une apparente autonomie ; mais on sait aussi que ces divers éléments peuvent se retrouver, incomplets, ou associés à d'autres manifestations pour recréer des tableaux cliniques différents. En d'autres termes, la maladie de Refsum pose un très intéressant problème



nosologique dans ses limites, ses frontières, ses parentés et ses analogies avec toute une série d'autres syndromes.

Par ailleurs, et c'est là, nous semble-t-il, l'intérêt majeur de la maladie de Refsum, il a été récemment possible d'identifier un syndrome biochimique particulier, explicable par un déficit enzymatique particulier : ainsi, la maladie de Refsum peut prendre place dans ces dysmétabolies familiales dont la liste s'allonge actuellement, et plus particulièrement dans le groupe des "lipidoses cérébrales".

On se trouve donc devant une lipidose héréditaire, que les plus récentes recherches ont pu expliquer par un trouble de l'utilisation correcte de l'acide phytanique, élément présent naturellement dans les lipides.

La maladie de Refsum a donc pris ces derniers temps un regain d'actualité :

- par sa situation nosologique parmi d'autres syndromes neurologiques familiaux comportant, sous une forme ou une autre, un élément ataxique ;
- par la notion nouvelle de sa nature dysmétabolique ; si vraiment un trouble enzymatique en conditionne les atteintes, il doit pouvoir être possible d'une part de diagnostiquer très précocement l'atteinte métabolique, par l'enquête familiale et par les examens biochimiques pratiqués aussi rapidement que possible chez l'enfant ; et d'autre part de tenter de protéger l'organisme du petit malade d'une accumulation de l'acide phytanique non métabolisé. Nous verrons que jusqu'ici les essais de traitement diététique, peu nombreux d'ailleurs, sont



décevants. Mais il doit être possible d'intervenir sur ce plan avant que des lésions irréversibles ne se soient instaurées.

La maladie de Refsum, sous ses aspects actuels, offre donc un double intérêt :

- dogmatique, car le mécanisme physiopathologique en cause, la transmission génétique, les anomalies biochimiques, font pénétrer dans ce domaine toujours plus riche au fur et à mesure qu'il est mieux exploré, des dysmétabolies, des erreurs innées ici du métabolisme lipidique ;
- pratique, car, on l'a déjà bien vu avec les amino-acidopathies, le dépistage précoce, voire systématique, de ces erreurs congénitales métaboliques doit pouvoir permettre au moins dans certains cas favorables, d'éviter la progression du trouble et l'apparition de ses conséquences anatomocliniques irréversibles. Le système nerveux, central et périphérique, est ici particulièrement menacé, avec les redoutables troubles que cela entraîne.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail que voici :

. tout d'abord, un "Historique" nous permettra de suivre, depuis 1939 et la description princeps de REFSUM, les travaux, les recherches cliniques, anatomopathologiques, et plus récemment biochimiques, qui ont permis de cerner les limites de l'affection qui nous occupe ;

. ensuite, pour tenter de clarifier la position nosologique





de l'affection, nous essayerons de lui donner la place qui lui revient parmi les syndromes neurologiques familiaux comportant un élément ataxique analogue ;

. de même, nous délimiterons la maladie de Refsum en la replaçant dans le groupe, de conception nouvelle, des lipidoses cérébrales ;

. nous pourrons alors aborder la maladie de Refsum et étudier, selon les conceptions actuelles :

- son aspect clinique, anatomopathologique, évolutif ;
- son syndrome biochimique et son trouble enzymatique ;
- son aspect génétique, sa pathogénie, et finalement les perspectives de son traitement, qui pour être efficace, devra surtout être préventif, diététique, institué avant que n'apparaissent les altérations irréversibles du système nerveux.



## II - HISTORIQUE

---

Par des travaux successivement publiés, à partir de 1937, puis en 1943 et enfin en 1945-1946, Sigvald REFSUM, neurologue scandinave, décrivait quatre cas appartenant à deux familles, et isolait une entité morbide nouvelle, qu'il appela la "Heredopathia atactica polyneuritiformis".

Il ne faut cependant pas oublier qu'en fait, la première observation à être publiée était due à trois Français, F. THIEBAUT, J. LEMOYNE et L. GUILLAUMAT à la Société de Neurologie, en 1939 ; si bien que la question, remise à l'ordre du jour de la Société le 2 février 1961, souleva la proposition de donner au syndrome le nom de maladie de REFSUM-THIEBAUT.

On doit néanmoins à REFSUM d'avoir précisé les caractères cliniques de l'affection ; mais dès sa première description, l'auteur s'interrogeait sur l'individualité réelle de son syndrome. Les travaux ultérieurs devaient en effet confirmer cette autonomie nosologique sur le plan clinique, mais aussi avec CAMMERMEYER sur le plan anatomopathologique ; mais la maladie continuait à se situer parmi les affections abiotrophiques entre le groupe des hérédo-ataxies, les atrophies du type CHARCOT-MARIE-TOOTH, et la polynévrite hypertrophique de DEJERINE-SOTTAS. Cette conception devait se prolonger jusqu'en 1963, date à laquelle la notion de surcharge lipidique des tissus



par déviation métabolique innée impliqua de faire figurer la maladie de REFSUM parmi les lipidoses.

Mais revenons en arrière, pour suivre la période antérieure à 1963 et la conception de lipidose. Bien des travaux ont été consacrés à l'affection, malgré sa rareté, ou peut-être à cause d'elle.

En 1958, I. SUKRU AKSEL, d'Istanbul, donnait un aperçu général des cas d'ataxie cérébelleuse hérédo-dégénérative, ou simplement dégénérative, observés en Turquie. Parmi les 2.225 malades hospitalisés à la Clinique Neurologique d'Istanbul entre 1933 et 1944, cinq malades, soit 2 pour 1.000, présentaient une maladie de FRIEDREICH. D'autres auteurs, dont GOKAY et AKSEL, ont observé toutes les formes classiques des hérédo-dégénération cérébelleuses, dont un syndrome cérébelleux hérédofamilial chez trois enfants d'une même famille ; deux cas d'ataxie cérébelleuse dégénérative chez le frère et la soeur, trois cas de maladie de STRUMPELL-LORRAIN dont deux également chez un frère et une soeur, enfin un cas de syndrome de ROUSSY-LEVY. AKSEL lui-même a observé cinq cas qu'il a appelés : hérédo-atrophie cérébelleuse avec symptômes extra-pyramidaux, tandis que GOKAY et TUKEL signalaient trois cas familiaux de syndrome cortico-striato-cérébelleux, chez une jeune fille de 18 ans et ses deux jeunes frères.

La même année 1958, DUREUX, ZIZA et TRIDON apportent un cas de syndrome dans lequel coexistent une hérédo-ataxie et une cataracte congénitale avec transmission héréditaire. Le tableau clinique leur paraît proche de celui décrit par MARINESCO et SOJGREN. Encore en 1958, rappelant le premier cas anglais anté-



rieurement publié, ASHENHURST et ses collaborateurs publient trois observations recueillies dans la même famille, avec tous les éléments permettant de porter le diagnostic de maladie de Refsum : rétinite pigmentaire atypique, syndrome chronique d'allure polynévritique, manifestations de la série cérébelleuse et autres anomalies neurologiques. La rétinite dans laquelle les anomalies pigmentaires sont inconstantes, et toujours réduites, donne lieu à une limitation concentrique des champs visuels, et cécité nocturne. Le syndrome polynévritique a entraîné une paralysie distale des membres, les phénomènes cérébelleux ont pris la forme d'une ataxie et de nystagmus. D'autres éléments sont inconstants : surdité neurogène, anosmie, anomalies des réflexes pupillaires, taux élevé de globuline dans le liquide céphalo-rachidien. Enfin on cite une ichtyose cutanée, des perturbations du tracé électro-cardiographique, telles qu'augmentation de l'intervalle P-R, extrasystoles nodales et auriculaires, modifications du complexe QRS et tachycardie sinusale.

Déjà ASHENHURST attirait l'attention sur les lésions histopathologiques trouvées dans les quelques rares cas de maladie de Refsum soumis à autopsie : épaississement fibreux et infiltration des leptoméninges par des macrophages lipidiques, dégénérescence graisseuse des tractus fibreux de la région ponto-bulbaire de la substance cérébrale blanche. Dans leur premier cas, les auteurs avaient d'abord envisagé le diagnostic d'ataxie de FRIEDREICH. Mais l'apparition des signes oculaires, des parésies progressives des membres, des anomalies liquidiennes, a rapidement fait penser à la maladie de Refsum. L'examen de deux des membres de la fratrie à laquelle appartenait le premier malade montra qu'eux aussi étaient atteints :





une jeune femme de 23 ans, accusant une perte de ses forces, des douleurs fulgurantes dans les membres ; elle devait mourir subitement alors qu'elle était en période d'examens. L'autre frère, sans troubles moteurs, présentait les lésions classiques au niveau de la peau, des yeux et des nerfs périphériques. Ces observations de ASHENHURST montrent donc que cinq ans avant que la notion de lipidose et de trouble enzymatique soit envisagée, les examens biologiques et histologiques orientaient déjà vers une anomalie du métabolisme des graisses. Puis c'est en 1961 à nouveau le cas de THIEBAUT, LEMOYNE et GUILLAUMAT qui rappelle leur observation princeps de 1939, et sont à même de mieux définir la maladie de Refsum : affection qui groupe des signes de polynévrite avec atrophie, des troubles de l'équilibre et surtout des troubles visuels, héméralopie progressive conduisant à la longue à la cécité, l'examen du fond d'oeil donnant une image proche de la rétinite pigmentaire ; anatomiquement, il s'agit d'une névrite hypertrophique avec dégénérescence des cordons postérieurs ; génétiquement, d'une affection transmissible sur le mode récessif.

En 1962, JEUNE, TOMMASI, FREYCON et NIVELON apportent deux observations familiales de maladie de Refsum, concernant une fille de 11 ans et son frère de 8 ans. Depuis l'âge de six ans, et de façon progressive, ces enfants ont présenté une ataxie de type cérébelleux, une surdité bilatérale de type central, un retard intellectuel, et des signes cutanés, lentigo ou éphélides. La petite fille devait mourir trois mois plus tard dans un tableau d'asystolie aiguë rebelle.

PECKER l'année suivante, 1963, décrit chez une malade deux poussées de polyradiculonévrite régressive, accompagnée d'une



rétinite pigmentaire d'évolution lente. La consanguinité des parents oriente vers une possible hérédité. Sans rejeter l'autonomie de la maladie de Refsum, PECKER et ses collaborateurs sont enclins à discuter les rapports de cette affection avec les polyradiculonévrites à rechutes ou avec les polyradiculonévrites subaiguës, voire même avec certaines néphrites hypertrophiques.

C'est une belle observation familiale d'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfance que LAMY, GRASSET, JAMMET et VIARD apportent en 1963 ; trois enfants sont touchés, la maladie, familiale, frappe les deux sexes et se transmet sur le mode récessif. Nous la décrirons plus en détail lorsque nous préciserons la position de la maladie de Refsum dans le groupe des hérédo-ataxies.

BLANC, SEILHEAN, JULIEN et BOURGTOIS, décrivent chez un adolescent né de parents consanguins, une amyotrophie des deux membres inférieurs, une aréflexie tendineuse et hyposensibilité ; il existe en outre des troubles visuels importants et une hypo-acousie, enfin des troubles caractériels et dysthymiques, des lésions de pelade, une glossite exfoliatrice évoluant sur une langue scrotale, enfin, une impuissance sexuelle. Le syndrome a évolué en plusieurs poussées dont la première avait été précédée par un épisode infectieux imprécis ; chaque poussée étant suivie d'une rémission prolongée. Au cours des poussées le liquide céphalo-rachidien présentait une dissociation albumino-cytologique. Une biopsie nerveuse donna un aspect de névrite interstitielle hypertrophique, mais son prolifération schwannique ni bulbe d'oignon. Les dosages hormonaux plaident en faveur d'une insuffisance anté-hypophysaire.



La conclusion était que l'ensemble de ces symptômes fait partie de l'hérédo-pathie ataxique de REFSUM.

Nouveau cas de maladie de Refsum, apporté par J. DEREUX en 1963, avec l'héméralopie, l'ataxie, les troubles cérébelleux, la polynévrite, les troubles acoustiques, une rétinite pigmentaire. Ce cas apporte une notion intéressante fournie par l'examen anatomique : l'existence d'une névrite interstitielle hypertrophique. DEREUX conclut que malgré ses rapports possibles avec le DEJERINE SOTTAS, la maladie de Refsum doit être considérée comme une entité nosologique dont le caractère héréditaire est certain.

ARDOUIN, PECKER et PETIT en 1963 font état d'un cas d'hérédo-ataxie polynévritiforme chez une femme de 32 ans, avec quadriplégie flasque à rechutes, dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien, ichtyose cutanée, rétinopathie pigmentaire atypique, et troubles pupillaires.

Mais l'événement décisif de cette année 1963 en ce qui concerne la connaissance de la nature de la maladie de Refsum est certainement le travail de KLENK et KAHLKE qui établit l'excès d'un acide gras, l'acide phytanique, dans les tissus et dans le sérum. Il s'agit donc d'une surcharge lipidique, déjà évoquée par ASHENHURST en 1958, mais cette fois établie sur des données biochimiques indiscutables.

En 1964, les auteurs allemands HARDERS et DIECKMANN, de Hambourg, décrivent à leur tour l'hérédo-ataxie polynévritique ou syndrome de Refsum observée par eux chez deux soeurs, avec outre les éléments désormais classiques, celui plus inconstant





d'altérations variées des tracés électrocardiographiques. Pour HARDERS et DIECKMANN, il faut connaître les formes frontières du syndrome, qu'il y a lieu de rechercher d'une part dans le groupe des rétinites pigmentaires atypiques, d'autre part dans le groupe des polyneuropathies atypiques.

En 1965, sont publiées des observations familiales de RICHTER, RICH, de KOLODNY. Une communication importante est due en 1966 à A. MAURICE et J. BARAUD concernant l'acide phytanique, constituant normal des lipides. La notion de lipidose à l'origine de la maladie de Refsum est désormais acquise, et toutes les recherches désormais en tiendront compte. BONDUELLE, Ph. LAUDAT et L.M. WOLFF en 1966 apportent un nouveau cas de maladie de Refsum associant la rétinite pigmentaire, la neuropathie périphérique, la dissociation albumino-cytologique régressive, et un syndrome cérébelleux, une anosmie, une cataracte, un pied creux. Dans le sang et les urines de cette malade, on devait trouver d'importantes quantités d'acide phytanique, qui normalement en est absent, et qui paraît bien être le stigmate biologique constant de cette maladie. Celle-ci est donc à considérer désormais comme une maladie métabolique stigmatisée par l'élévation considérable dans le sang de l'acide phytanique. Peu après, en 1967, STEINBERG et collaborateurs pouvaient établir que l'anomalie métabolique lipidique provenait d'une déficience enzymatique héréditaire localisée à la première étape de la dégradation de l'acide phytanique notamment à sa transformation en acide pristanique.

C'est encore un problème de nosologie que soulèvent SHY et collaborateurs, GONATAS et EVANDELISTA en 1967, des études histochimiques surtout permettant de comparer et de séparer la maladie de Refsum et la maladie de HURLER. C'est sur le



plan histopathologique que se place VAN BOGAERT pour étudier en 1967 le cas de RICHTERICH de 1963.

Ces derniers mois, des travaux de la plus haute importance ont vu le jour. FARDEAU et ENGEL procèdent en 1969 à une étude en microscopie électronique décisive pour la nature lipidique de l'affection qui nous occupe, et qui d'ailleurs figure parmi les lipidoses étudiées au IIe Symposium sur les Lipidoses cérébrales ; nous reviendrons plus loin sur cet exposé qui situe parfaitement la maladie de Refsum parmi d'autres troubles métaboliques innés, familiaux et héréditaires, des graisses. Enfin très récemment, J.L. RIBADEAU-DUMAS a fait de la maladie de Refsum une description détaillée et complète à la lumière des plus récentes acquisitions en particulier sur le plan de la biochimie et sur celui de la génétique...



### III - La place de la maladie de Refsum parmi les syndromes neurologiques familiaux

---

Parmi les syndromes voisins ou à discuter les plus importants, nous avons retenu l'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfant, à distinguer de l'hérédo-dégénération spino-cérébelleuse ; les mucopolysaccharidoses avec leur chef de file la maladie de Hurler ; les polyradiculonévrites, ou syndrome de Guillain Barré, le syndrome de Dejerine Sottas, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la maladie de Friedreich. En fait une discussion différentielle peut se poser avec ces syndromes selon le stade évolutif de la maladie de Refsum.

o

Ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfant : l'observation familiale de M. LAMY (1963) est certainement la plus illustrative de cette affection : chez trois soeurs appartenant à une fratrie de quatre enfants, dont les parents ne sont pas consanguins un syndrome cérébelleux se manifeste dans la première enfance. Un tremblement existe dès les premières ébauches de mouvements volontaires. Une hypotonie très importante retarde l'acquisition de la position assise, puis de la marche, qui peut même manquer. Au fur et à mesure que l'enfant cherche à s'asseoir puis à marcher, des troubles importants de la statique



que apparaissent. Ce syndrome cérébelleux très précoce, atteignant d'emblée son maximum, s'associe à des signes oculaires : strabisme convergent, intermittent, secousses des globes oculaires, sans autres signes neurologiques moteurs ou sensitifs. Aux perturbations de la parole, de type cérébelleux, s'ajoutent un retard du langage et un certain retard intellectuel. Rapprochant ses propres observations des 16 autres antérieurement publiées, LAMY peut préciser le tableau du syndrome cérébelleux précoce, avec tremblement, hypotonie, manifestations kinétiques, voix typiquement cérébelleuse. Car c'est bien un syndrome cérébelleux pur, le seul élément associé étant une certaine insuffisance du développement intellectuel qui s'accroît relativement avec l'âge et ne peut être attribué seulement aux difficultés de communication.

L'atrophie très importante du cervelet est établie par l'encéphalographie gazeuse. La réduction anatomique du cervelet consiste en une dégénérescence élective de la couche granuleuse, avec conservation relative des cellules de Purkinje. Il n'y a pas de répartition topographique de ces altérations cellulaires sur l'ensemble du cortex cérébelleux ; les noyaux dentelés, les olives bulbaires, les voies afférentes et efférentes du cervelet, le reste du système nerveux central, sont indemnes. L'affection se sépare donc franchement des atteintes cérébelleuses observées dans le cadre des hérédodégénérations spino-cérébelleuses. Il s'agit dans ce dernier cas d'affections dégénératives acquises, de développement plus ou moins précoces, mais dont les lésions ne sont jamais constituées dans la première enfance. De plus, les lésions cérébelleuses ne sont qu'un aspect accessoire de la pathologie en regard de la part essentielle qui revient aux dégénérations constatées dans la moelle et le tronc cérébral.





Les travaux de L. BAR avaient permis une description de ce que cet auteur appelait ataxie télangiectasie, et qui comporte des éléments différents de l'ataxie cérébelleuse héréditaire : télangiectasies oculaires et de la conque de l'oreille, aspect clinique et mode évolutif lentement aggravé du syndrome cérébelleux. L'ataxie télangiectasie est actuellement rangée dans le groupe des phacomatoses.

Dans l'ataxie cérébelleuse héréditaire, on constate la disparition quasi complète de la couche des grains, ce qui autorise une individualité anatomique indiscutable à cette affection, avec atrophie cérébelleuse congénitale ; maladie familiale, frappant les deux sexes, se transmettant sur le mode récessif. Il n'est pas impossible qu'un certain nombre d'atrophies cérébelleuses congénitales soient en fait des formes sporadiques de l'affection.

#### Mucopolysaccharidoses, maladie de HURLER et maladie de REFSUM.

Les travaux biochimiques ont permis ces dernières années d'authentifier un certain nombre d'affections cliniquement très proches ; et pourtant on trouve encore des cas frontières qui font hésiter le diagnostic. Dans les mucopolysaccharidoses le tableau classique du gargoylisme peut se reproduire à peu de choses près dans des entités voisines, mais dont les paramètres biochimiques diffèrent profondément. De même, la découverte d'une élimination excessive d'acide phytanique dans un syndrome de polynévrite chronique distale avec dissociation albumino-cytologique, ataxie cérébelleuse, rétinite pigmentaire,



permet de rattacher la maladie de Refsum au groupe des lipidoses. Mais encore d'observations risquent de s'opposer à toute classification, et nous citerons comme exemple un cas de SHY et collaborateurs dont certains caractères appartiennent à l'hérédoopathie ataxique polynévritique, et d'autres à la maladie de Hunter.

Depuis sept ans, une jeune femme actuellement âgée de 21 ans a présenté successivement un ptosis et une ophtalmoplégie bilatérale, une héméralopie, des troubles de l'équilibre, une faiblesse musculaire, l'examen montre l'absence de cas familiaux mais une rétinite pigmentaire, une hypoacousie bilatérale avec paralysie faciale, une ataxie tronculaire avec tremblement intentionnel ; atteinte musculaire des racines avec atrophie modérée sans fasciculations, abolition des réflexes ostéo-tendineux, pas de troubles de la sensibilité. Les examens complémentaires ont montré l'absence de signes hématologiques, une hyperalbuminorrachie à 0,99 g/litre, une diminution des vitesses de conduction, une nécrose myocardique antéro-septale avec hypertrophie ventriculaire droite, une transparence osseuse anormale. Les dosages sanguins, concernant les protéines, les lipides, les mucopolysaccharides, ont été normaux. Mais une étude histologique en microscopie électronique et optique a montré :

- au niveau d'une biopsie musculaire, une accumulation de substance correspondant à une augmentation de l'activité enzymatique, et surtout une surcharge lipidique diffuse ont été observées ;
- au niveau d'une biopsie hépatique, les anomalies ont été analogues ;



- au niveau du nerf, on constate une démyélinisation et une fibrose interstitielle, des cytosomes analogues à ceux décrits dans les neurones corticaux chez les malades atteints de syndrome de Hurler.

L'ataxie, la rétinite pigmentaire, la polynévrite, caractérisent une maladie de Refsum, mais comme éléments négatifs, l'atteinte musculaire diffuse et les opacités cornéennes ne font pas partie de son tableau ; de plus, on n'a pas mis en évidence d'acide phytanique dans les urines.

A une maladie de Hurler pourraient se rattacher les symptômes observés : hypertélorisme, opacités cornéennes, anomalies osseuses et cardiaques, retard mental modéré ; mais puisqu'il n'y a pas de retard statural ni d'hypersplénomégalie, il s'agirait plutôt d'une mucopolysaccharidose que d'un authentique Hurler . Mais contre ce diagnostic, l'absence d'élimination excessive de mucopolysaccharides. En faveur de la maladie de Hurler, parle l'existence de corps zébrés dans les cytoplasmes schwanniens qui évoque, orientation différente pourtant, une maladie de Tay Sachs.

o

#### Polyradiculonévrite, syndrome de Guillain-Barré.

M. BLANC, A. SEILHEAN, J. JULIEN et BOURGEOIS ont rapporté le cas d'un syndrome pour lequel le diagnostic de maladie de Refsum paraissait plausible ; toutefois l'affection a fait discuter les limites du syndrome de Guillain-Barré. Chez un adolescent dont les parents sont consanguins, se sont développés



une amyotrophie des deux membres inférieurs, une aréflexie tendineuse avec diminution des sensibilités, des troubles visuels importants, une hypoacousie, des troubles du caractère et de l'humeur. Le fait important est la découverte d'une dissociation albuminocytologique du liquide céphalo-rachidien à chaque poussée évolutive de cette polyradiculonévrite récidivante.

PECKER, FEUVRIER et LE HUEROU de leur côté posent le problème du diagnostic différentiel de la maladie de Refsum avec certaines polyradiculonévrites à rechutes. Ils apportent le cas d'une malade chez qui on observe deux poussées de polyradiculonévrite régressive, accompagnée d'une rétinite pigmentaire évoluant très lentement. Ici encore, on relève la consanguinité des parents, ce qui permet d'envisager le caractère héréditaire de l'affection. On ne peut absolument écarter les rapports entre la maladie de Refsum et les polyradiculonévrites à rechutes, ou avec les polyradiculonévrites subaiguës, voire avec certaines névrites hypertrophiques.

o

#### Syndrome de Dejerine Sottas et maladie de Refsum.

J. DEREUX à l'occasion d'un cas personnel de maladie de Refsum, souligne ses rapports possibles avec la maladie de Dejerine Sottas dite également GOMBAULT DEJERINE. C'est l'une des formes de névrite hypertrophique familiale, ayant comme caractères distinctifs les signes de Romberg et d'Argyll-Robertson, des douleurs fulgurantes, de l'ataxie, qui a pu naguère la faire confondre avec le tabès, du nystagmus, et une atrophie muscu-





laire générale. La notion de vice métabolique de l'acide phytanique établie dans la maladie de Refsum permet de détacher nettement celle-ci de la maladie de Dejerine Sottas.

c

RIBADEAU-DUMAS a établi comme suit les diagnostics différentiels de la maladie de Refsum avec les divers syndromes neurologiques susceptibles de lui ressembler, en considérant le moment évolutif auquel le malade est vu pour la première fois si le malade se présente au début de l'évolution du Refsum, c'est le problème des neuropathies périphériques souvent familiales qu'il convient de débattre, en particulier la neuropathie de Dejerine Sottas, la neuropathie hypertonique avec cataracte de Gold, la neuropathie périphérique avec surdité, la maladie de Charcot-Marie-Tooth ;

si le malade est vu après un certain temps d'évolution, ce sont les neuropathies à rechutes qu'il faudra discuter : porphyrie aiguë intermittente, neuropathie par exposition répétée à un toxique, polyradiculonévrite à rechutes de Guillain Barré, maladie de Tangier, qui est un déficit en alpha-lipoprotéines ;

dans tous les cas où la note ataxique est importante, se posera le diagnostic différentiel des ataxies familiales : la maladie de Friedreich (1861) dite également ataxie ou tabès héréditaire. C'est une affection chronique de la moelle n'ayant aucun lien avec l'ataxie locomotrice, caractérisée principalement par des troubles de la coordination motrice : ataxie statique, démarche tabéto-cérébelleuse ; par des déformations des pieds, par du nystagmus, enfin, au point de vue



évolutif, elle est caractérisée par son début dans l'enfance, sa durée indéfinie, et son caractère de maladie familiale.

Une autre ataxie familiale à discuter est le syndrome de Bassen-Kornzweig, qui est une  $\alpha$ -beta-lipoprotéïnémie. Enfin, l'ataxie-télangiectasie se rattache à ce groupe des ataxies familiales.

Depuis que le trouble du métabolisme lipidique a été établi dans la maladie de Refsum et le déficit enzymatique qui en est responsable, bien décrit, la maladie de Refsum malgré son tableau neurologique dominant, doit également être rattachée aux lipidoses ; mais parmi celles-ci, on a récemment isolé les lipidoses cérébrales, terme qui rend compte à la fois du dysmétabolisme primitif, et des conséquences neurologiques centrales et périphériques qui en dérivent. Ce sont donc les lipidoses cérébrales que nous allons maintenant envisager pour y faire figurer la maladie de Refsum.



#### IV - La place de la maladie de Refsum parmi les lipidoses cérébrales

---

On peut définir les lipidoses comme des anomalies d'origine génétique du métabolisme des graisses, et au cours desquelles la concentration de certains lipides ou lipoprotéines est anormale dans les tissus organiques, dans les liquides extracellulaires. Dans la mesure où elles peuvent comporter des anomalies neurologiques, la plupart de ces affections sont des neurolipidoses, sauf toutefois ce qui concerne les différentes variétés d'hyperlipoprotéïnémie primaire. La classification actuelle des neurolipidoses repose sur le type d'anomalie lipidique ou lipoprotéique observé ; mais sans doute, dans un avenir plus ou moins proche pourra-t-on définir plus précisément le déficit enzymatique ou l'anomalie génétique en cause dans chaque cas.

L'ancienne nomenclature des "idioties amaurotiques familiales" a pu être remplacée par des affections correspondantes isolées sur des bases morphologiques et biochimiques plus strictes :

Aux idioties amaurotiques familiales de l'ancienne classification, appelées actuellement neurolipidoses, correspondaient des variétés différentes :



- l'idiotie amaurotique congénitale, dite maladie de Norman : c'est aujourd'hui la gangliosidose GD3 ;
- l'idiotie amaurotique infantile, dite maladie de Tay-Sachs : est dite actuellement gangliosidose GM2 ;
- l'idiotie amaurotique familiales infantile tardive se subdivise maintenant en gangliosidose GM 1 et gangliosidose GM3 ;
- l'idiotie amaurotique familiale juvénile est la maladie de Batten-Mayou-Spielmeyer-Vogt.

Avec l'idiotie amaurotique familiale de l'adulte, ou maladie de Kufs, la forme juvénile a donné dans la nouvelle classification les autres lipidoses éventuelles, mais non encore identifiées biochimiquement, et la maladie de Batten qui est une variante myoclonique de lipidose cérébrale selon SEITELBERGER : il y a accumulation de lipofuscine sans anomalie des gangliosides.

La maladie de Batten est considérée comme une dégénérescence cérébro-rétinienne ou cérébro-maculaire familiale ; l'âge de son début est variable, dans l'enfance, dans l'adolescence, ou dans l'âge adulte. Elle se caractérise, morphologiquement, par une perte neuronale avec accumulation d'un pigment, la lipofuscine, dans les neurones restants. Cette affection ne comporte pas d'anomalie biochimiquement décelable des sphingolipides, et il n'y a aucune raison pour la considérer comme une lipidose. Par contre la variante myoclonique de lipidose cérébrale recouvre les mêmes faits pathologiques que la maladie de Batten, les corpuscules myocloniques de Seitelberger correspondant à des grains de mélanine incorporés dans une masse coalescente de lipofuscine. La maladie de Batten, affection dégénérative et non neurolipidose, recouvre ainsi les





anciennes idioties amaurotiques familiales juvéniles et une partie des idioties amaurotiques familiales infantiles tardives et également les anciennes idioties amaurotiques familiales de l'adulte.

o

Les lipidoses cérébrales telles qu'elles sont actuellement à la fois réunies et démembrées, concernent :

- les trois formes infantile, juvénile et adulte de la maladie de Gaucher ;
- la maladie de Fabry, angiokératose diffuse ;
- la leucodystrophie métachromatique ;
- la maladie de Niemann-Pick ;
- la maladie de Wolman, xanthomatose généralisée ;
- l'a-beta-lipoprotéïnémie, acanthocytose, maladie de Bassen-Kornzweig ;
- la maladie de Tangier, par déficit en alpha-lipoprotéine ;
- la maladie de Refsum enfin, thésaurismose à acide phytanique.

La maladie de Gaucher : la forme infantile, dite glucosylcérébrosidose ou glucocérébrosidose infantile, est caractérisée par l'apparition vers l'âge de 3-6 mois d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'un arrêt du développement, de contractions, de strabisme, la mort survenant avant l'âge d'un an. Anatomiquement, on constate une infiltration massive de cellules réticulo-histiocytaires de Gaucher, au niveau du cerveau une accumulation de glucosylcérébrosides ; la lésion enzymatique réside dans une diminution de l'activité de la glycolipide beta-glucosidase ; la transmission se fait sur le mode autosomique récessif.



La forme juvénile, glucosylcérébrosidose ou glucocérébrosidose juvénile, débute par une hépatosplénomégalie entre six mois et cinq ans, par des signes neurologiques entre un et huit mois. Les anomalies viscérales sont les mêmes que dans la forme infantile, mais au niveau du cerveau, il n'y a pas de glucosylcérébrosides, et les gangliosides sont normaux. L'activité de la glucolipide-beta-glucosidase est aussi diminuée que dans la forme infantile. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif.

Dans la maladie de Fabry, angiokératose diffuse, il y a accumulation de céramide-dihexoside et de céramide trihexoside dans de nombreuses cellules, neurones compris. Le déficit enzymatique siégerait au niveau de la céramide-trihexoside-beta-galactosidase ; l'affection se transmet comme un trait récessif lié au sexe, et se traduit chez l'homme par des lésions cutanées, des troubles vasomoteurs, des paresthésies, des douleurs distales des membres, des opacités cornéennes et cristalliniennes. Le pronostic est conditionné par l'insuffisance rénale et cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux.

La leucodystrophie métachromatique apparaît chez l'enfant entre 12 et 20 mois, sous forme de signes pyramidaux et cérébelleux, mouvements anormaux, neuropathies périphériques, l'évolution se faisant vers une hypertonie de décérébration, démence et cécité. La mort survient après quelques mois à quelques années, quatre ans au plus. Anatomiquement il y a accumulation intra et extra-cellulaire d'un matériel granuleux métachromatique dans la substance blanche, les nerfs périphériques, les viscères ; l'examen histochimique montre qu'il s'agit de l'ester sulfurique de galactose cérébrosides, de sulfatides dans le



système nerveux, le rein, le foie. Le déficit enzymatique est dû à une diminution importante de l'activité de l'arylsulfatase A. La transmission héréditaire se fait sur le mode autosomique récessif.

La maladie de Niemann-Pick est une lipidose à sphingomyéline dont il existe plusieurs formes, la plus fréquente étant la forme infantile : les signes apparaissent au cours de la première année sous forme d'hépatosplénomégalie, atteinte pulmonaire, retard psychomoteur important, tache rouge au fond d'oeil, la mort survenant au cours des trois premières années. La plupart des organes sont infiltrés de cellules spumeuses bourrées de lipides, en particulier les neurones sont gonflés du produit de surcharge lipidique, et la démyélinisation est grave. Les examens biochimiques montrent une accumulation importante de sphingomyéline avec augmentation des glycérophospholipides et du cholestérol dans les organes réticulo-endothéliaux. Le taux est élevé plus particulièrement dans le cortex cérébral. On a objectivé grâce aux isotopes marqués l'existence d'un enzyme dégradant la sphingomyéline : la sphingomyélinase dans différents tissus, hépatique en particulier. Dans la maladie de Niemann-Pick, le taux de cet enzyme est considérablement abaissé. Le bloc métabolique dans cette affection réside dans un défaut de sphingomyélinase responsable de l'accumulation de quantités excessives de sphingomyéline. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. Mais il est probable que du point de vue génétique il existe plusieurs formes de maladie de Niemann-Pick : la forme infantile classique, la forme juvénile, où les signes neurologiques sont retardés, la forme sans atteinte neurologique, la forme dite de Nouvelle-Ecosse, d'évolution prolongée, avec hépatosplénomégalie et signes neurologiques sévères.



La maladie de WOLMAN comporte une surcharge généralisée en esters du cholestérol, une xanthomatose généralisée avec calcification des surrénales ; cette lipidose est caractérisée biochimiquement par des dépôts mixtes de triglycérides et de cholestérol au niveau de divers organes, rate, foie, ganglions lymphatiques, thymus, iléon, moelle osseuse, surrénale, et parfois aussi au niveau des neurones et des cellules gliales où une surcharge lipidique anormale a été constatée. L'affection, familiale, entraîne la mort vers l'âge de trois mois.

La maladie de Bassen-Kornzweig, acanthocytose ou A-beta-lipoprotéïnémie, est rarissime ; c'est un syndrome de malabsorption avec rétinite pigmentaire, déformation du squelette, opacités cornéennes, troubles neurologiques proches de ceux de la maladie de Friedreich ; les hématies sont déformées, crénelées, il existe une hypercholestérolémie, une hypoglycérémie, une absence de beta-lipoprotéines à l'électrophorèse. Il s'agirait d'une impossibilité génétiquement déterminée de fabriquer les beta-lipoprotéines ; la transmission se fait sur le mode autosomique récessif, et chez les hétérozygotes, le taux de beta-lipoprotéines sériques est abaissé.

La maladie de Tangier, qui est un déficit en alpha-lipoprotéines, se caractérise par de grosses amygdales rouge orangé, une hépatosplénomégalie, des adénomégalies, parfois des opacités cornéennes, rarement des neuropathies périphériques. On constate un stockage d'esters de cholestérol dans de nombreux tissus en particulier réticulo-endothéliaux, une hypocholestérolémie avec glycérides normaux ou élevés, une diminution importante du taux d'alpha-lipoprotéines sériques. La transmis-





sion se fait sur le mode autosomique récessif, et chez les hétérozygotes, le taux d'alpha-lipoprotéines sériques est abaissé.

Le rattachement de la maladie de Hurler aux lipidoses cérébrales est actuellement discuté. Le trouble se situe au niveau du métabolisme des mucopolysaccharides, il est sans doute primitif, l'anomalie lipidique n'étant que secondaire et cependant on est tenté d'inclure l'affection dans les neurolipidoses.

La lipogranulomatose de Farber, rarissime, donne chez l'enfant des nodules sous-cutanés, des infiltrations péri-articulaires et synoviales, diverses atteintes viscérales, des troubles majeurs de la nutrition et du développement, la mort survenant vers l'âge de deux ans. Des proliférations granulomateuses avec cellules spumeuses dans les tissus mous, distension des neurones par un produit de surcharge glycolipidique, ont été constatées. Mais il reste à prouver qu'il s'agit d'un trouble d'origine génétique du métabolisme lipidique.

Dans la maladie de Hand-Schuller-Christian, la surcharge en cholestérol est secondaire : il ne s'agit donc pas d'une neurolipidose.

La leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe : on trouve une phagocytose dans les grandes cellules épithéliales, globoïdes, des galactosylcérébrosides. Ce n'est pas une neurolipidose.

o

Par contre, la maladie de Refsum, qui est une thésaurisme à acide phytanique, justifie sa classification au sein des lipidoses cérébrales, et prend place à côté des lipidoses



comportant une atteinte nerveuse également périphérique. Nous la placerons donc auprès de

la maladie de Tangier : les analogies avec la maladie de Refsum concernent la possibilité de neuropathie à rechutes. Par contre la maladie de Tangier diffère de la maladie de Refsum par un taux très bas de cholestérol plasmatique, et par un déficit spécifique des alpha-lipoprotéines ;

l'alpha-beta-lipoprotéïnémie comporte, comme la maladie de Refsum, une neuropathie périphérique, une ataxie, une rétinite pigmentaire diffuse, mais l'alpha-beta-lipoprotéïnémie diffère de la maladie de Refsum par l'existence de stéatorrhée, d'acanthocytose, d'hypocholestérolémie, d'un déficit spécifique des beta-lipoprotéines.

La maladie de Fabry a en commun avec la maladie de Refsum des paresthésies intermittentes des extrémités ; elle en diffère par l'absence d'atteinte périphérique objective.

La leucodystrophie métachromatique enfin se présente, comme la maladie de Refsum, comme une neuropathie périphérique asymptomatique. Mais elle en diffère par une atteinte du système nerveux central.

o

Ayant ainsi bien précisé, du moins l'espérons-nous, la situation nosologique de la maladie de Refsum parmi, d'une part les syndromes neurologiques familiaux comportant l'élément ataxique, d'autre part les lipidoses cérébrales, il nous reste maintenant à décrire plus en détail l'affection qui nous occupe ici, cette thésaurismose à acide phytanique, telle qu'elle a pu être définie récemment sur le plan biochimique.



## V - Conception actuelle de la maladie de Refsum

Nous envisagerons successivement les aspects cliniques, biochimiques et pathogéniques, génétiques et thérapeutiques de cette thésaurismose à acide phytanique.

o

### a/ Etude clinique.

Le début connaît de grandes variantes chronologiques, puisque dans la moitié des cas, les symptômes apparaissent entre cinq et dix ans, et pour l'autre moitié entre 20 et 30 ans. A sa période d'état, tous les symptômes étant présents, on se trouve devant un tableau clinique de neuropathie périphérique sensitivo-motrice distale, des troubles cérébelleux, une rétinite pigmentaire avec héméralopie, une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien, plus accessoirement une hypoacousie, une anosmie, des modifications osseuses, des opacités cornéennes, des altérations cutanées de type ichtyosique, parfois des altérations de la conduction électrique myocardique.

Si nous analysons, secteur par secteur, les éléments dont la réunion constitue le syndrome de Refsum, nous trouvons :



des signes oculaires : la dégénérescence tapéto-rétinienne est constante ; elle s'accompagne d'héméralopie, de rétrécissement concentrique du champ visuel, d'atrophie papillaire donnant à la papille une coloration cireuse, jaune chamois. La rétine est pâle, décolorée, atrophique ; les vaisseaux sont grêles, et des taches noirâtres irrégulières sont vues à leur contact. L'électrorétinogramme montre l'absence de réponse des cônes et des bâtonnets.

Ce n'est que dans 60 pour 100 des cas qu'il existe des anomalies pupillaires, sous la forme de myosis avec modification des réflexes pupillaires. Dans certains cas, on relève des anomalies associées, sous la forme de cataracte, de ptosis bilatéral, parfois même de parésie de la latéralité ;

des signes neurologiques, nombreux et divers, puisqu'ils prennent la forme de

la polynévrite dominant le tableau clinique ; c'est une atteinte symétrique, distale, surtout importante au niveau des membres inférieurs, où elle prédomine sur la loge antéro-externe. L'amyotrophie, modérée, est neurogène ; les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, mais les troubles sensitifs sont discrets, ils portent surtout sur le sens de position des orteils. Les vitesses de conduction sont très diminuées, mais varient largement d'une exploration à l'autre. La palpation permet parfois de percevoir de gros troncs nerveux ;

la dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien est trouvée dans toutes les observations ; toutefois les taux de l'albuminorrachie sont variables, et parfois





ils atteignent des chiffres élevés, de l'ordre de six à sept grammes par litre. Les résultats des examens électrophorétiques varient d'un cas à l'autre ; dans certaines observations, il a été signalé un bloc beta-gamma ;

les troubles cérébelleux offrent une importance variable et souvent leur appréciation reste délicate du fait de l'atteinte motrice. Dans la grande majorité des cas, on trouve une ataxie à la station debout et à la marche, une asynergie et une dysmétrie des mouvements, un tremblement intentionnel, beaucoup plus rarement, un nystagmus et une dysarthrie ;

une hypoacousie, ou même une surdité totale, existent dans deux cas sur trois. Il s'agit d'une hypoacousie bilatérale, de type central, souvent précoce ; les altérations des réponses vestibulaires sont inconstantes. L'anosmie est de règle ;

des signes myopathiques et cardiopathiques sont fréquents, même dans le jeune âge. On a insisté sur les altérations de l'électrocardiogramme, sous forme de tachycardie sinusale, troubles de la conduction, élargissement de QT, anomalies du segment ST et de l'onde T donnant une image d'ischémie. Quelques cas prouvent la possibilité d'une nécrose du myocarde et d'une insuffisance cardiaque progressive ;

des signes osseux : on peut voir apparaître des dysplasies épiphysaires au niveau des articulations des épaules, des coudes, des genoux, des modifications des os des extrémités, pieds creux, cyphoscolioses ;

des signes cutanés de nature ichtyosique sont relevés dans la moitié des cas ;



des signes neurologiques centraux enfin : s'il n'y a pas à proprement parler de détérioration intellectuelle, les tracés électro-encéphalographiques sont pathologiques dans 20 pour 100 des cas ;

les signes endocriniens n'appartiennent pas au tableau classique de la maladie de Refsum, mais à plusieurs reprises on a signalé une atrophie testiculaire, une impuissance.

L'évolution se présente de façon assez variable d'un cas à l'autre, avec cependant la possibilité d'un schéma prédominant :

- début dans l'enfance, héméralopie, altérations rétiniennes, anosmie ;
- au cours de l'adolescence, neuropathie périphérique d'installation souvent brutale, signes cérébelleux ;
- aggravation progressive vers la trentaine avec apparition de surdité et des autres éléments du syndrome.

Mais on peut également observer soit une évolution rapide (RICHTERICH), soit des poussées successives séparées par des rémissions quasi totales, avec un rôle déclenchant des infections virales : ce qui réalise le tableau d'une polyradiculonévrite à rechutes. Enfin dans quelques cas, au contraire l'état demeure plus ou moins longtemps stationnaire. Les évolutions fatales dues à la maladie de Refsum sont relevées dans un tiers des cas, avec une aggravation souvent très brusque, dans un tableau de dyspnée, vomissements, toux, fièvre, peut-être défaillance cardiaque, ou atteinte des centres bulbaires.



Ces cas mortels ont permis une étude anatomopathologique complète de la maladie de Refsum, qui comporte des lésions du système nerveux et une surcharge lipidique :

les nerfs périphériques sont le siège d'une hypertrophie diffuse comme dans la polynévrite hypertrophique diffuse de DEJERINE-SOTTAS, avec nombreuses formations en bulbe d'oignon, participation des cellules de Schwann dont les prolongements s'enroulent autour des fibres nerveuses. Les biopsies nerveuses montrent une réduction numérique importante des fibres myéliniques, une hyperproduction de fibres collagènes qui s'insinuent entre les axones restants. Au niveau du cytoplasme de la cellule de Schwann, on a observé des anomalies des mitochondries, et des inclusions lipoïdiques. Dans une dizaine de cas, des lésions rétrogrades des cellules de la corne antérieure et des cordons postérieurs ont été considérées comme la conséquence d'une atteinte primitive du tronc nerveux, il en serait de même de l'atrophie neurogène constatée.

L'atteinte est moins systématisée au niveau du système nerveux central où l'on trouve des leptoméninges épaissies par infiltration de granulations lipidiques, une lipophanérose des noyaux gris, surtout au niveau des astrocytes ; des foyers de démyélinisation partielle sur le tronc cérébral et les pédoncules cérébelleux ; des lésions de l'olive bulbaire, perte neuronales et atrophie des fibres. Le cortex cérébral, épargné peut cependant présenter des vaisseaux entourés de macrophages chargés de lipides, très exceptionnellement un ballonnement des neurones Soudan positif.



Les lésions rétiniennes paraissent surtout concerner une atrophie de la couche des cônes et des bâtonnets.

La surcharge lipidique intéresse les cellules tubulaires rénales, les cellules hépatiques, sans signe de cirrhose. L'examen électromicroscopique de biopsies hépatiques montre des altérations du réticulum endoplasmique et des corps intracytoplasmiques, surtout péri-canaliculaire, de type lipofuscine ou précurseurs, des anomalies des mitochondries. L'atrophie testiculaire parfois cliniquement signalée correspond sur le plan histopathologique à une atrophie des tubules séminifères, fréquente, à une surcharge graisseuse des cellules interstitielles numériquement augmentées.

#### b/ Etude biochimique.

BONDUELLE et ses collaborateurs ont été des premiers à insister sur les importantes quantités d'acide phytanique (normalement absent) qu'ils avaient trouvées dans le sang et les urines de leur malade atteint de syndrome de Refsum ; ce qu'ils ont considéré comme un stigmate biologique constant de la maladie dont la nature métabolique est ainsi établie.

Tout récemment, J.L. RIBADEAU-DUMAS écrivait : "La présence d'acide phytanique dans le sérum caractérise l'affection et constitue l'anomalie biochimique majeure". Par ailleurs, la distribution des lipoprotéines plasmatiques est normale.

Nous avons dit qu'en 1963, KLENK et KAHLKE isolaient un acide gras ramifié anormal dans le foie et le rein d'un





enfant mort de maladie de Refsum. Depuis, chaque fois que l'acide phytanique a été recherché dans le sérum et les tissus de ces malades, on l'a trouvé à des taux très élevés, en particulier dans le tissu cellulaire sous-cutané, le foie, le rein, le muscle, le cerveau, le nerf sciatique, les urines et le liquide céphalo-rachidien.

L'acide phytanique est un acide gras ramifié dont la chaîne principale de 16 atomes de carbone présente quatre radicaux méthyls. C'est l'acide 3-7-11-15 tétraméthyl hexadécanoïque. Le phytol n'en diffère que par une double liaison en 2-3 et en une fonction alcool primaire en 1.

L'acide phytanique représente de 7 à 20 pour cent des acides gras sériques totaux des sujets atteints de maladie de Refsum. Les deux tiers de l'acide phytanique se trouvent dans la fraction triglycérides, un tiers dans les phospholipides, les esters de cholestérol n'en contiennent pas.

Bien des obscurités demeurent au sujet de l'acide phytanique, et pour expliquer son origine, on a émis :

- une hypoyhèse endogène : l'acide phytanique offre une structure voisine de celle des intermédiaires du métabolisme du cholestérol ; on pouvait donc admettre une synthèse endogène en dérivation de la synthèse du cholestérol ; mais les recherches isotopiques ne confirment pas ce mécanisme ;

- une hypothèse exogène : l'acide phytanique et le phytol, composant de la molécule de chlorophylle, ont des structures identiques ; de plus l'acide phytanique est présent dans certains tissus animaux. On pouvait donc supposer une origine alimentaire



à l'acide phytanique présent dans l'organisme humain en cas de maladie de Refsum. Des recherches à l'aide d'isotope radio-actif (phytol marqué par  $^{14}\text{C}$ ), chez des sujets normaux et des malades atteints de syndrome de Refsum, l'apport alimentaire de phytol chez l'animal, ont permis d'établir la réalité de l'origine exogène de l'acide phytanique trouvé dans le sérum et les tissus ; inversement, la suppression des sources alimentaires possibles d'acide phytanique et de phytol a permis d'abaisser le taux sérique d'acide phytanique chez les sujets atteints de maladie de Refsum. L'acide phytanique est présent, à l'état de traces il est vrai, dans quelques aliments :

|                      | <u>phytol</u>                       | <u>acide<br/>phytanique</u> |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| courge .....         | 0,7 $\mu\text{g/g}$ poids sec ..... | 0,4 $\mu\text{g/g}$         |
| épices .....         | 3,2 .....                           | 0                           |
| grain de café .....  | 45 .....                            | 0                           |
| myrtille .....       | 0,4 .....                           | 0,7                         |
| épinards .....       | 66 .....                            | 0                           |
| huile de maïs .....  | 67,5 .....                          | 0                           |
| oeuf .....           | 0 .....                             | 0                           |
| tomate .....         | 0,4 .....                           | 1,3                         |
| citrouille .....     | 0,4 .....                           | 0                           |
| lait en poudre ..... | 0,5 .....                           | 5,4                         |

d'après STEINBERG et MIZE (1967)

Selon RIBADEAU-DUMAS, certaines huiles de poisson, le beurre, la margarine, la plupart des graisses des ruminants, renferment de l'acide phytanique. Une alimentation normale de type occidental apporte quotidiennement de 20 à 30 mg de phytol et 50 mg environ d'acide phytanique.



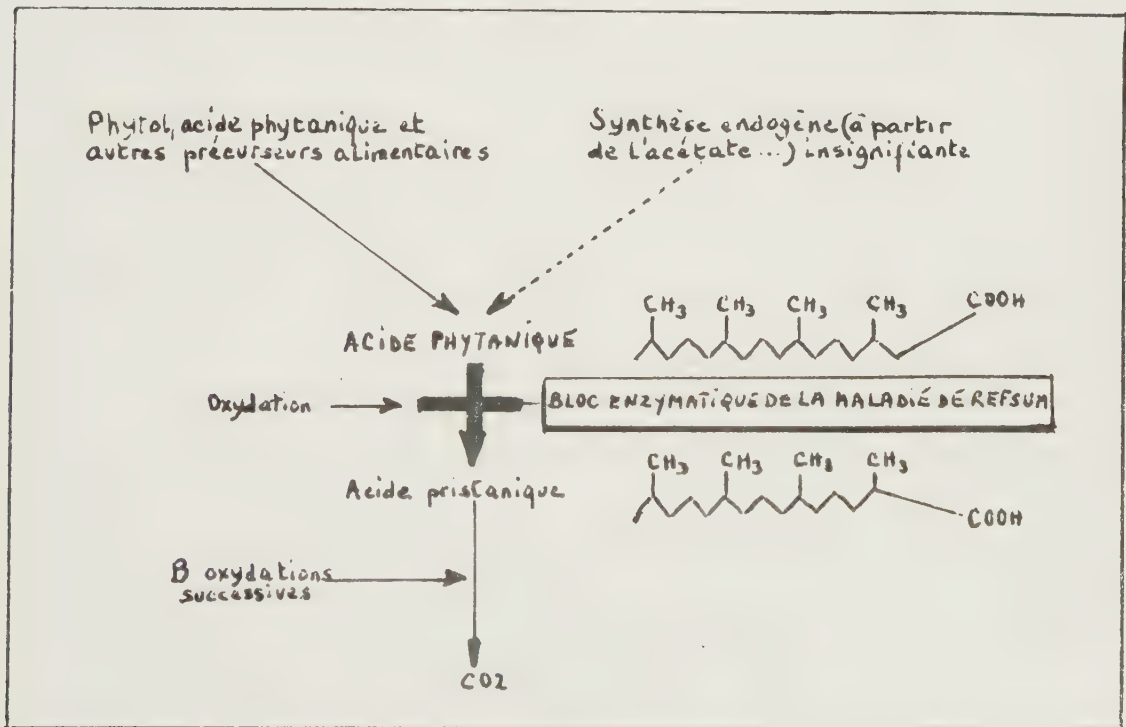
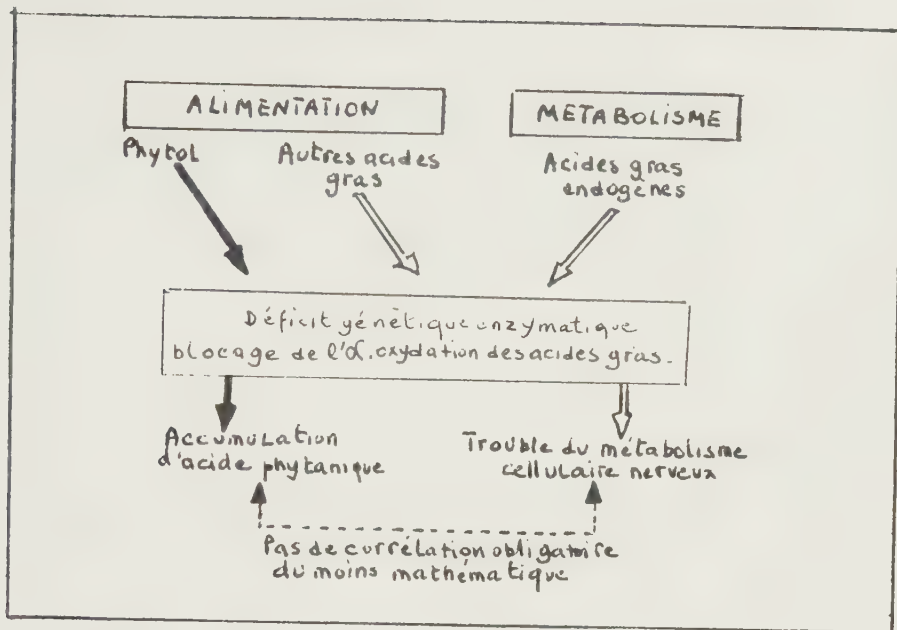


Schéma de la pathogénie de la maladie de REFSUM d'après RIBADEAU DUMAS (1969) et ESCOUROLLE et POIRIER (1968)



Comme origine exogène, il est difficile de préciser si c'est le phytol secondairement transformé en acide phytanique, ou l'acide phytanique lui-même, qui sont apportés par la ration alimentaire. Toutefois, il a été établi que 5 % au plus du phytol de la chlorophylle de l'alimentation étaient absorbés par la muqueuse intestinale, la plus grande partie de l'acide phytanique métabolisé dans l'organisme provenant alors de phytol extra-chlorophyllien : soit que l'origine en soit des aliments riches en acide phytanique préformé, ou des substances convertibles en acide phytanique.

En l'absence de synthèse endogène de l'acide phytanique, l'accumulation de ce dernier dans la maladie de Refsum impliquerait alors un trouble métabolique situé sur l'une ou l'autre voie d'utilisation. L'absorption intestinale de phytol n'est pas modifiée par la maladie de Refsum ; par contre, il y a perte sensible, mais non totale, de la capacité d'oxydation de l'acide phytanique chez les sujets atteints de Refsum : les voies de dégradation ne sont donc pas complètement bloquées.

Un trouble de l' $\alpha$ -oxydation a été discuté, mais ne paraît pas le phénomène primordial. Le trouble métabolique, plus vraisemblablement, se situerait au niveau de l'alpha-oxydation de l'acide phytanique, blocage d'autant plus plausible que toutes les autres étapes sont des beta-oxydations et que le métabolisme des acides gras est normal chez les sujets atteints de maladie de Refsum. Mais le blocage de l'alpha-oxydation s'est montré incomplet selon les plus récentes recherches dans des cas de Refsum ; il intervient le même mécanisme de compétition entre les substrats tel qu'il a été obser-





vé dans l'étude de l' $\alpha$ -oxydation. On s'expliquerait ainsi que de faibles quantités d'acide phytanique soient métabolisées chez ces malades.

On peut donc admettre que le siège du trouble métabolique est aujourd'hui précisé ; mais s'agit-il de l'expression directe de l'erreur génétique, ou d'une lésion métabolique primaire qui reste à découvrir ? Le déficit enzymatique responsable du blocage de l' $\alpha$ -oxydation est-il unique, ou multiple ?

STEINBERG en 1967 semble avoir précisé la nature du défaut enzymatique en cause dans la maladie de Refsum : chez deux malades, après administration intra-veineuse d'acide phytanique uniformément marqué par  $^{14}\text{C}$ , respectivement 0,6 % et 2 % de la radio-activité injectée ont été retrouvés dans le gaz carbonique de l'air expiré alors que chez deux sujets normaux, ces pourcentages ont été de 33,7 % et de 43,8 %. L'incubation d'acide phytanique marqué avec des fibroblastes prélevés par biopsie cutanée chez les deux malades a donné une dégradation de moins de 1 % de celle observée chez les témoins.

Par contre, l'acide pristanique, premier produit de la dégradation de l'acide phytanique, acide pristanique également marqué par  $^{14}\text{C}$  a été trouvé normalement métabolisé par les fibroblastes provenant de sujets atteints de maladie de Refsum. Il s'agit donc d'une déficience enzymatique héréditaire qui se localise à la première étape de la dégradation de l'acide phytanique, notamment à sa transformation en acide pristanique. L' $\alpha$ -oxydation que nécessite cette étape n'a été observée chez l'animal qu'au niveau des tissus nerveux. La lésion biochimique primaire affecte donc un système enzymatique



jouant un rôle important dans la fonction des cellules nerveuses : ce qui peut expliquer la symptomatologie clinique.

Pourtant la relation entre l'anomalie biochimique et le syndrome anatomoclinique n'est pas évidente, et elle n'a été jusqu'ici expliquée que par des hypothèses :

- on peut penser que c'est l'accumulation de l'acide phytanique ou de ses métabolites dans les tissus qui serait directement responsable des lésions et des symptômes du Refsum.

Il est bien vrai que la chute de l'acide phytanique sous l'effet du régime restrictif s'accompagne d'une amélioration clinique ; mais la première est rapide, et la seconde très lente. L'intoxication expérimentale, chez l'animal, par le phytol et l'acide phytanique ne donne jamais lieu à des manifestations oculaires et neurologiques ; enfin chez les hétérozygotes, il n'est pas rare de trouver des taux élevés d'acide phytanique sérique en l'absence de toute manifestation clinique. Inversement, un syndrome anatomoclinique complet a pu être décrit sans anomalie biochimique, avec conservation d'une capacité d'oxydation normale du phytol ingéré per os ;

- on peut aussi bien admettre une interférence compétitive entre l'acide phytanique et les produits du métabolisme d'un corps de structure voisine, perturbé secondairement à l'accumulation de l'acide phytanique : on a pensé en particulier aux vitamines liposolubles ; mais leur métabolisme demeure normal dans la maladie de Refsum ;

- on peut enfin évoquer une troisième hypothèse selon laquelle la voie métabolique de l'acide phytanique comprendrait une, ou plusieurs, étapes intéressant aussi d'autres métabolismes,



en particulier ceux impliqués dans le fonctionnement du tissu nerveux. L'atteinte génétique d'une telle étape aboutirait à une perturbation du métabolisme du tissu nerveux et à une accumulation d'acide phytanique, secondairement à la lésion primordiale. Cette dernière théorie est actuellement celle qui cadre le mieux avec les faits d'observation ; elle repose sur la notion que l'alpha-oxydation des acides gras à longue chaîne serait un processus important au niveau du tissu nerveux.

c/ Etude génétique.

Tous les cas permettent d'affirmer qu'il s'agit d'une transmission héréditaire autosomale sur le mode récessif. De plus, la notion de consanguinité est retrouvée dans plus de 50 pour cent des cas. L'observation de plusieurs malades dans une même fratrie est également fréquente. Les deux sexes sont également touchés.

Les parents présentent une intégrité clinique dans tous les cas publiés.

Mais puisqu'il s'agit d'une hérédité autosomale récessive, les parents sains sont certainement porteurs du gène anormal qui ne détermine pas le syndrome chez eux, mais assure la transmission à une partie de la descendance.

Il serait important d'élucider la condition biochimique du gène anormal chez les hétérozygotes. Malheureusement les explorations des ascendants ne sont pas assez nombreuses pour apporter à ce sujet des notions concrètes. Dans quelques rares



cas cependant, il a été possible de constater, chez le père ou chez la mère du malade, un taux d'acide phytanique anormalement élevé dans le sérum. Mais le plus souvent, le bilan biochimique des parents se situe dans les limites de la normale. On peut admettre que le gène a une expression biochimique variable chez l'hétérozygote (RIBADEAU-DUMAS).

#### d/ Etude thérapeutique.

Les essais demeurent rares. Théoriquement, une restriction d'apport d'acide phytanique et de phytol dans le régime alimentaire doit permettre de réduire la surcharge lipidique des cellules des tissus et des liquides organiques. Mais même si les dosages biochimiques établissent cette chute des taux d'acide phytanique sériques, il n'est pas constant d'observer, parallèlement, une amélioration clinique. Ce qui ne surprend pas si l'accumulation d'acide phytanique n'est que la conséquence indirecte du trouble métabolique génétiquement déterminé. Avant de conclure à la valeur thérapeutique du régime restrictif, d'autres recherches sont nécessaires.

Mais dans l'état actuel de nos connaissances de la maladie de Refsum, thésaurismose à l'acide phytanique, il semble logique lorsque les examens biochimiques ont nettement établi la réalité de la maladie, d'instituer un tel régime restrictif, aussi précocement que possible, c'est-à-dire avant que des lésions irréversibles ne se soient instituées. Car une fois établies, leur évolution propre et leurs conséquences se poursuivent inexorablement.





## VI - CONCLUSIONS

---

I - Décrite sur le plan clinique il y a maintenant un peu plus de trente ans, la maladie de Refsum, dite d'abord hérédopathie ataxique polynévritique, a pu, malgré sa rareté, acquérir une autonomie tout en se rattachant d'une part au groupe des neuropathies familiales ataxiques, d'autre part au groupe des lipidoses cérébrales. C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'entreprendre une mise au point tenant compte des acquisitions récentes qui en ont totalement modifié les conceptions.

II - Sur le plan clinique, il s'agit d'une affection débutant soit dans l'enfance, soit dans l'adolescence, soit encore à l'âge adulte, et comportant des signes oculaires : rétinite atrophique, anomalies pupillaires, inconstamment cataracte, ptosis bilatéral, parésie de la latéralité ; des signes neurologiques ; polynévrite symétrique, distale au niveau surtout des membres inférieurs, amyotrophie modérée, neurogène, abolition des réflexes ostéo-tendineux, conservation presque complète de la sensibilité ; dissociation albumino-cytologique liquidienne, syndrome cérébelleux, ataxie, asynergie, tremblement intentionnel, parfois nystagmus et dysarthrie, une hypoacousie



des lésions osseuses, une cardiomyopathie avec altérations électrocardiographiques et parfois nécrose du myocarde et insuffisance cardiaque progressive.

III - Le syndrome biochimique, de connaissance récente, réside dans la présence, anormale, d'acide phytanique dans le sérum avec surcharge lipidique au niveau des différents viscères, et surtout atteinte par infiltrations lipidiques des leptoméninges, des noyaux gris du palladium, lésions bulbaires avec pertes neuronales et atrophie. Les signes d'atrophie neurogène des muscles sont secondaires à cette atteinte primitive du tronc nerveux.

IV - Diverses hypothèses ont cherché à rendre compte du trouble du métabolisme de l'acide phytanique en excès, plutôt par mauvaise utilisation des apports exogènes que par dysmétabolie endogène. L'erreur métabolique dans la maladie de Refsum paraît résider dans un trouble au niveau de l'alpha-oxydation de l'acide phytanique, sans qu'on puisse encore définir si ce trouble est l'expression directe de l'erreur génétique ou la conséquence d'une lésion métabolique primaire inconnue.

V - Les cas familiaux, la fréquence de la consanguinité des parents, permettent d'affirmer le caractère héréditaire de l'affection, qui se transmet selon une hérédité autosomale récessive, frappant les deux sexes. Seuls peuvent réaliser la maladie les homozygotes ; chez les hétérozygotes indemnes, il est parfois possible de constater une élévation anormale du taux de l'acide phytanique dans le sérum.



VI - La pathogénie demeure obscure : accumulation de l'acide phytanique ou de ses métabolites dans les tissus, interférence compétitive entre l'acide phytanique et les produits du métabolisme d'un corps de structure voisine, ou enfin, hypothèse actuellement la plus satisfaisante, atteinte génétique d'une étape métabolique concernant conjointement l'acide phytanique et d'autres métabolismes.

VII - Le diagnostic est d'abord d'orientation au sein des neuropathies héréditaires ataxiques, puis au sein des lipidoses cérébrales, l'élément distinctif décisif étant la découverte d'un taux élevé dans le sérum d'acide phytanique, puisque les mêmes groupements de signes et symptômes peuvent provenir de déficits enzymatiques différents.

VIII - Le seul geste thérapeutique logique est la restriction de l'apport alimentaire en phytol et en acide phytanique, les résultats n'étant pas constants ni surtout immédiats. Le parallélisme entre le syndrome biochimique et le syndrome clinique peut souvent manquer.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen honoraire,

Administrateur provisoire  
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET



BIBLIOGRAPHIE

---

- ARDOUIN, PECKER J., PETIT J.  
Manifestations neuro-oculo-cutanées au cours  
d'une maladie de Refsum.  
LXXe Congrès Soc. Fr. Ophtalm., Paris, 5-9 mai 1963.
- ASHENHURST et collab.  
Refsum's syndrome.  
Brit. Med. Journ., 1958, II, p. 415-417.
- BLANC M., SEILHEAN A., JULIEN J., BOURGEOIS.  
Maladie de Refsum. Limites du syndrome de  
Guillain-Barré.  
Soc. Neurol. Psych., Bordeaux, 10 mars 1963.
- BONDUELLE M., BOUYGHES P., LORMEAU G., DELOUX G., LAUDAT Ph.,  
WOLFF L.M.  
Maladie de Refsum. Etude des lipides du sérum  
et des urines.  
Soc. Fr. Neurol., 3 nov. 1966.
- CAMBIER P.  
L'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfance.  
Presse Méd., 2 nov. 1963, 71, p. 2226.
- DEREUX J.  
La maladie de Refsum.  
Soc. Fr. Neurol., 7 nov. 1963.
- DUREUX J.B., ZIZA P., TRIDON P.  
Hérédo-ataxie cérébelleuse et cataracte congé-  
nitale.  
Soc. Fr. Neurol., 7 juin 1958.





ESCOUROLLE R., POIRIER J.

Les lipidoses cérébrales.

Ile Symposium sur les lipidoses cérébrales,  
12-15 juillet 1967, Curia (Portugal).

C.R. in Presse Méd., 11 mai 1968, 76, p. 111-114.

GONATAS N.K., EVANGELISTA I., MARTIN J.

Etude microscopique optique et électronique

d'une maladie du système nerveux, du muscle strié  
et du coeur ressemblant à l'Hereditary ataxia  
polyneuriticiformis Refsum et à la maladie de Hurler.  
Am. Journ. Med., 1967, 42, p. 169-178.

HARDERS H., DIECKMANN H.

Hérédotaxie polynévritique (syndrome de Refsum).  
Deuts. Med. Woch., 7 fév. 1964, 89, p. 248-253.

JEUNE M., TOMMASI M., FREYCON F., NIVELON J.L.

Syndrome familial associant ataxie, surdité et  
oligophrénie ; sclérose myocardique d'évolution  
fatale chez l'un des enfants.

Soc. Fr. Péd., Lyon, 6 mai 1962.

LAMY A., GRASSET A., JAMMET M.L., VIARD F.R.

L'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfance.  
Arch. Fr. Pédiatrie, 1963, 20, p. 5-15.

MAURICE A., BARAUD J.

L'acide phytanique, constituant normal des  
lipides.

C.R. Acad. des Sciences, 5 sept. 1966.

PECKER J., FEUVRIER Y.M., LE HUERON Y.

Maladie de Refsum. Diagnostic avec certaines  
polyradiculonévrites à rechutes.

Soc. Fr. Neurol., 7 fév. 1963.

RIBADEAU-DUMAS J.L.

La maladie de Refsum.

Presse Méd., 25 déc. 1969, 77, p. 2085-2090.

SHY G.M.

Maladie du système nerveux, du muscle strié et du  
coeur, ressemblant à l'Hereditary ataxia poly-  
neuriticiformis de Refsum et à la maladie de Hurler.  
Am. Journ. Med., 1967, 42, p. 163-168.



STEINBERG D., HENDERSON J.H., UHLENDORF B.W., MIZE C.E.,  
AVIGAN J., MILNE G.W.A.

Nature du défaut enzymatique dans la maladie  
de Refsum.

Science, 1967, 156, p. 1740-1745.

SUKRU AKSEL I.

Sur les cas d'ataxie cérébelleuse hérédo-dégéné-  
rative publiés en Turquie.

XXIle Réun. Neurol. Internationale, Paris, juin 1958.

THIEBAUT F., LENOYNE J., GUILLAUMAT L.

Un cas de maladie de Refsum.

Soc. Fr. Neurologie, 2 février 1961.

VAN BOGAERT L., VAN MECHELEN, MARTIN J.J., GUAZZI G.C.

Sur la neuropathologie de la maladie de Refsum.

Soc. Française de Neurologie, 2 mars 1967.



TABLE DES MATIERES

|                                                                                             | <u>Pages</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| I - Introduction .....                                                                      | 6            |
| II - Historique .....                                                                       | 10           |
| III - La place de la maladie de Refsum parmi les<br>syndromes neurologiques familiaux ..... | 18           |
| IV - La place de la maladie de Refsum parmi les<br>lipidoses cérébrales .....               | 26           |
| V - Conception actuelle de la maladie de Refsum .....                                       | 34           |
| a/ Etude clinique .....                                                                     | 34           |
| b/ Etude biochimique .....                                                                  | 39           |
| c/ Etude génétique .....                                                                    | 46           |
| d/ Etude thérapeutique .....                                                                | 47           |
| VI - Conclusions .....                                                                      | 48           |
| Bibliographie .....                                                                         | 51           |







